

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/70, 9/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37308 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00131 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. Januar 1999 (12.01.99) (30) Prioritätsdaten: 198 02 700.1 24. Januar 1998 (24.01.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BERBERICH, Johanna [DE/DE]; Bergische Landstrasse 166, D-51375 Leverkusen (DE). PÖRTNER, Carola [DE/DE]; An der Steinenporz 27, D-51303 Rösrath (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A MEDICAMENT WHICH QUICKLY DISSOLVES IN THE MOUTH AND WHICH CONTAINS ACARBOSE AS AN ACTIVE AGENT (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER IM MUND SCHNELL ZERFALLENDEN ARZNEIFORM, DIE ALS WIRKSTOFF ACARBOSE ENTHÄLT (57) Abstract The invention relates to a method for producing a tablet which quickly dissolves in the mouth. The invention is characterized in that an auxiliary agent which accelerates dissolving is combined with an unconventional tablet shape having an especially large surface. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer sich schnell im Mund auflösenden Tablette dadurch gekennzeichnet, daß ein zerfallsbeschleunigender Hilfsstoff mit einer unkonventionellen Tablettenform mit besonders großer Oberfläche kombiniert wird.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

WO 99/37308

1

PCT/EP99/00131

Verfahren zur Herstellung einer im Mund schnell zerfallenden Arzneiform, die als Wirkstoff Acarbose enthält

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von im Mund schnell zerfallenden Tabletten (=Fast Dissolving Tablets), die Acarbose als Wirkstoff enthalten.

Acarbose ist der erste Vertreter der Substanzklasse der alpha-Glucosidase Inhibitoren, die über eine Hemmung der alpha-Glucosidase Enzyme die Spaltung von Saccharose, Dextrin und Stärken im Darm verzögert und so den Blutzuckerspiegel glättet.

10

Da Acarbose mit den ersten Bissen jeder Mahlzeit eingenommen werden muß, bringt eine Arzneiform, die ohne Flüssigkeit eingenommen werden kann, große Vorteile für den Patienten.

Das erfindungsgemäße Verfahren beschreibt die Zusammensetzung und Herstellung von schnell zerfallenden Tabletten, die sich in der Mundhöhle im Kontakt mit der Speichelflüssigkeit von selbst auflösen.

Der Wirkstoff wird allein oder mit Teilen des Füllstoffes mit Hilfe einer Trockenkompaktierung und Siebung granuliert und auf einer konventionellen Tablettenpresse zu flachen Obladen verpreßt.

Als Füllstoffe eignen sich besonders wasserunlösliche Hilfsstoffe, z. B. Calciumphosphate oder mikrokristalline Cellulose.

25

Als weitere Hilfsstoffe können größere Anteile von Intensivsprengmitteln und/oder Mischungen aus sauren und basischen Hilfsstoffen (zur Erzeugung einer Brausemischung) eingesetzt werden. Diesen Hilfsstoffen kommt besondere Bedeutung zu, da so die gewünschte kurze Zerfallszeit von unter 5 Minuten erreicht wird. Als Intensivsprengmittel eignen sich z. B. quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder Natriumcarboxymethylcellulose, die sauren und basischen Anteile sind z. B. durch eine Mischung aus Zitronensäure und Natriumhydrogencarbonat gegeben.

30

WO 99/37308

2

PCT/EP99/00131

Weiterhin werden z. B. Schmiermittel (z. B. Magnesiumstearat), z. B. Aromen oder z. B. Farbpigmente eingesetzt.

Der Anteil des Wirkstoffes in der Formulierung ist bevorzugt 40 - 90 %, der Anteil an
5 Füll- und Hilfsstoffen 10 - 60 %.

WO 99/37308

3

PCT/EP99/00131

Beispiele**Beispiel 1**

- 5 In einem geeigneten Behälter werden Acarbose, Milchzucker und mikrokristalline Cellulose gemischt. Im zweiten Schritt wird das quervernetzte Polyvinylpyrrolidon und das Magnesiumstearat zugegeben und erneut gemischt.

	Acarbose	100,0 mg
10	querv. Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg
	Mikrokristalline Cellulose	95,5 mg
	Milchzucker	46,0 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg

15		250,0 mg

- Die preßfertige Mischung wird auf einer konventionellen Tablettenpresse zu Tabletten verpreßt, die einen Durchmesser von 12 mm aufweisen. Die Höhe der Tabletten beträgt weniger als 2 mm. Die Zerfallszeit der Tabletten beträgt unter 2 Minuten.

20

Beispiel 2

- In einem geeigneten Behälter werden Acarbose, Calciumhydrogenphosphat und Natriumhydrogencarbonat gemischt. Nach einer Trockenkompaktierung und
25 anschließenden Siebung wird die Zitronensäure zugegeben.

- Diese Reihenfolge der Herstellung garantiert beste Stabilitätsergebnisse, da das Natriumhydrogenphosphat in granulierter Form vorliegt und die Brausereaktion erst durch den Kontakt mit Wasser eingeleitet wird.

30

- Nach der Zugabe von Magnesiumstearat als Schmiermittel ist die Mischung preßfertig.

WO 99/37308

4

PCT/EP99/00131

	Acarbose	100,0 mg
	Calciumhydrogenphosphat	62,5 mg
	Natriumhydrogencarbonat	42,5 mg
	Zitronensäure	40,0 mg
5	Magnesiumstearat	0,5 mg

245,5 mg

Die preßfertige Mischung wird auf einer konventionellen Tablettenpresse zu Tabletten verpreßt, die einen Durchmesser von 12 mm aufweisen. Die Höhe der Tabletten beträgt
10 weniger als 2 mm. Die Zerfallszeit der Tabletten beträgt unter 2 Minuten.

WO 99/37308

5

PCT/EP99/00131

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Tabletten, dadurch gekennzeichnet, daß ein
Zerfallsbeschleuniger (Intensivsprengmittel oder Brausemischung) mit einer
5 besonders großflächigen und flachen Form der Tablette kombiniert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in
dieser Arzneiform Acarbose ist.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Füllmittel
ein wasserunlöslicher Hilfsstoff z. B. Calciumcarbonate oder mikrokristalline
Cellulose eingesetzt wird.
- 15 4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an
Acarbose 40 - 90 % beträgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/00131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/70 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 638 317 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 15 February 1995	1-3
Y	see claims 1,2 see page 4; example C ---	3
Y	EP 0 226 121 A (BAYER) 24 June 1987 see claim 9 see page 9, line 16 - page 10, line 35 -----	3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Δ" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May 1999

Date of mailing of the international search report

27/05/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00131

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 638317	A	15-02-1995	AU 684793 B	08-01-1998
			AU 6883994 A	16-02-1995
			BR 9403170 A	18-04-1995
			CA 2128044 A	06-02-1995
			CN 1106701 A	16-08-1995
			CZ 9401825 A	15-02-1995
			HU 68300 A	28-06-1995
			JP 2780932 B	30-07-1998
			JP 7053409 A	28-02-1995
			NO 942900 A	06-02-1995
			NZ 264142 A	26-11-1996
			PL 304557 A	06-02-1995
			US 5643874 A	01-07-1997
			ZA 9405673 A	07-02-1995
EP 226121	A	24-06-1987	DE 3543999 A	19-06-1987
			AT 71951 T	15-02-1992
			BG 49497 A	15-11-1991
			CA 1288768 A	10-09-1991
			CN 1013866 B	11-09-1991
			DE 3683611 A	05-03-1992
			DK 598686 A, B,	14-06-1987
			JP 2628853 B	09-07-1997
			JP 8245683 A	24-09-1996
			JP 2502551 B	29-05-1996
			JP 62155288 A	10-07-1987
			KR 9404065 B	11-05-1994
			US 4904769 A	27-02-1990

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00131

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/70 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 638 317 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 15. Februar 1995	1-3
Y	siehe Ansprüche 1,2 siehe Seite 4; Beispiel C	3
Y	EP 0 226 121 A (BAYER) 24. Juni 1987 siehe Anspruch 9 siehe Seite 9, Zeile 16 - Seite 10, Zeile 35	3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Mai 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/05/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00131

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 638317 A	15-02-1995	AU 684793 B	08-01-1998
		AU 6883994 A	16-02-1995
		BR 9403170 A	18-04-1995
		CA 2128044 A	06-02-1995
		CN 1106701 A	16-08-1995
		CZ 9401825 A	15-02-1995
		HU 68300 A	28-06-1995
		JP 2780932 B	30-07-1998
		JP 7053409 A	28-02-1995
		NO 942900 A	06-02-1995
		NZ 264142 A	26-11-1996
		PL 304557 A	06-02-1995
		US 5643874 A	01-07-1997
		ZA 9405673 A	07-02-1995
EP 226121 A	24-06-1987	DE 3543999 A	19-06-1987
		AT 71951 T	15-02-1992
		BG 49497 A	15-11-1991
		CA 1288768 A	10-09-1991
		CN 1013866 B	11-09-1991
		DE 3683611 A	05-03-1992
		DK 598686 A, B,	14-06-1987
		JP 2628853 B	09-07-1997
		JP 8245683 A	24-09-1996
		JP 2502551 B	29-05-1996
		JP 62155288 A	10-07-1987
		KR 9404065 B	11-05-1994
		US 4904769 A	27-02-1990